

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean TURCHINI

De la Faculté de Médecine de Paris
Ancien Externé des Hôpitaux de Paris
Né le 19 Décembre 1909, à Besançon (Doubs)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'OSTÉOPSATHYROSE
(Syndrome de Lobstein=Van der Hoeve)

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

—
1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean TURCHINI

De la Faculté de Médecine de Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 19 Décembre 1909, à Besançon (Doubs)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'OSTÉOPSATHYROSE

(Syndrome de Lobstein=Van der Hoeve)

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*A qui je dois tout.
Témoignage de ma reconnais-
sance et de ma profonde affection
filiale.*

A MON COUSIN

LE DOCTEUR MARIANI

Gage de toute mon affection.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur de clinique des maladies du système nerveux
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de La Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre très respectueuse reconnais-
sance.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CROUZON

Médecin de La Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.*

*Nous le prions d'accepter ici
l'hommage de notre gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN CHRISTOPHE

Ancien chef de clinique à la Faculté
Assistant à La Salpêtrière

*Dont les conseils nous furent
si précieux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE ROUQUÈS

Ancien chef de clinique à la Faculté
Assistant à l'hôpital Ambroise-Paré

En témoignage de notre reconnaissance.

*Nous lui devons le meilleur
de notre formation médicale.*

A MES AMIS

LES DOCTEURS ANTOMARCHI, CERF,
ORSONI ET SAÏDI

En toute cordialité.

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR SERGENT (Charité), 1929-1930.

M. LE PROFESSEUR LEJARS (Saint-Antoine), 1930
(*In memoriam*).

M. LE PROFESSEUR VAQUEZ (Pitié), 1930-1931.

Externat

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD (Laënnec),
1931 (*In memoriam*).

M. LE DOCTEUR CROUZON (Salpêtrière), 1932-1933.

M. LE DOCTEUR APERT (Enfants-Malades), 1933.

M. LE DOCTEUR GIMBELLOT (Beaujon), 1933-1934.

M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE (Lariboisière), 1934.

M. LE DOCTEUR TOURAIN (St-Louis), 1934-1935.

M. LE DOCTEUR LYON-CAEN (Bichat), 1935.

INTRODUCTION

Il est, en médecine, des affections qui sont si rares, qu'il serait souvent bien difficile, sinon impossible, d'en découvrir une seule observation dans les archives de grands services de médecine ou de chirurgie générales des Hôpitaux. Au nombre de celles-ci, on peut compter l'ostéopsathyrose ou syndrome de Lobstein-Van der Hoeve, dont il n' a été publié dans le monde entier que 400 observations environ. Cependant, la relative fréquence des cas observés en ces dernières années a donné un regain d'actualité à la question. La physionomie clinique de cette affection est actuellement parfaitement connue. Par contre sa pathogénie est toujours aussi obscure en dépit des nombreux travaux qu'elle a suscités ; en effet la plupart des cas signalés ont fait l'objet d'examens méthodiques très complets, dont les résultats se sont montrés le plus souvent négatifs.

Le mérite d'avoir introduit dans cette étude une méthode de recherche nouvelle, revient à M. DUVOIR et ses collaborateurs qui, à propos d'un cas de ma-

ladié de Lobstein qu'ils ont observé puis publié à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, ont joint aux recherches biologiques usuelles, systématiquement pratiquées par tous les auteurs, les résultats fournis par l'*interférométrie*, nouvelle venue dans la pratique des laboratoires. Les conclusions de ces auteurs, basées sur un seul cas, étaient fort prudentes.

Notre maître, M. le docteur CROUZON entreprit des recherches dans le même sens à propos de deux cas où il fit pratiquer les examens interférométriques. Nous eûmes ensuite la bonne fortune d'être un de ses collaborateurs dans l'étude de la malade qui fait l'objet de notre observation IV et que nous avons communiquée, avec lui, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Aussi, lorsque notre maître nous proposa de traiter dans notre thèse de l'ostéopsathyrose, c'est avec joie que nous acceptâmes.

Nous n'apporterons dans ce modeste travail rien de spécialement nouveau. Notre but est plutôt de faire une mise au point de la question. Nous nous inspirerons largement des remarquables études antérieures ayant trait à cette curieuse affection, au premier rang desquelles nous citerons l'article original que notre maître M. le docteur APERT fit paraître récemment dans la *Presse médicale*. Et c'est sans doute à ces sources que nous devons le meilleur de ce travail. Nous insisterons au chapitre de la pathogénie sur l'interférométrie qui, si elle ne résoud pas la question, semble néanmoins l'éclairer d'un

jour nouveau. Peut-être notre étude présentera-t-elle en outre l'intérêt de préciser certains points de clinique ou de diagnostic et c'est à quoi se bornera le mérite auquel nous osons prétendre.

Nous ne terminerons pas cette courte introduction sans remercier notre maître M. le docteur CROUZON qui nous fit le grand honneur de nous proposer le sujet de ce travail et qui nous dispensa sans réserve ses précieux conseils. Que notre gratitude aille aussi à son collaborateur immédiat, M. le docteur CHRISTOPHE, qui contribua si heureusement, pendant notre séjour à la Salpêtrière, à nous faire comprendre et aimer la neurologie, et qui nous aida dans l'élaboration de ce travail.

HISTORIQUE. DÉFINITION

La fragilité osseuse semble avoir été décrite pour la première fois en 1788 par EKMANN (d'Upsala). Mais c'est LOBSTEIN (de Strasbourg) qui, en 1829-1833, en donna la première description précise dans son *Traité d'Anatomie Pathologique*, chapitre de *l'appauvrissement des os*. « Sous ce titre un peu vague de l'appauvrissement des os, écrit-il, je comprends deux genres d'altération profonde que les os éprouvent dans leur substance. Ces altérations sont le ramollissement des os (ostéomalacie) et leur fragilité (ostéopsathyrose). » LOBSTEIN donna le nom d'ostéopsathyrose à cette affection qui débute généralement dans le jeune âge et qui est essentiellement caractérisée par une fragilité spéciale du système osseux. Il en signala le caractère familial et héréditaire.

Les sclérotiques bleues, décrites par HEUZSCHEL en 1831, ont surtout été étudiées par VON AMMON en 1891.

C'est SPURWAY et non EDDOWES, comme l'ont montré les récentes recherches bibliographiques de

BOQUET, qui rapprocha fragilité osseuse et sclérotiques bleues. En 1895 cet auteur publia dans le *British medical Journal* l'observation de quatorze personnes dont dix auraient eu des fractures multiples et nota que la seule anomalie commune aux membres de la famille était une curieuse teinte bleue de la sclérotique qui, chez quelques membres, était très marquée.

Ce n'est qu'en 1900 qu'EDDOWES revint dans le même journal, sur l'association fragilité osseuse et sclérotiques bleues et insista à nouveau, après LOBSTEIN, sur le caractère héréditaire et familial de cette nouvelle affection.

La question reprise à nouveau en 1908 par PETERS fut complétée en 1912 par Adair DIGHTON qui le premier établit un rapport entre fragilité osseuse, sclérotiques bleues et surdité.

Mais le mérite d'avoir insisté sur la surdité et d'en avoir montré la fréquence, revient à VAN DER HOEVE et de KLEIJN qui, en 1915, décrivaient à la société Hollandaise d'Ophtalmologie le syndrome qui porte leur nom.

Le travail d'EDDOWES fut le point de départ de nombreuses études sur l'ostéopsathyrose tant à l'étranger qu'en France. De multiples observations furent publiées en Angleterre, en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas. En France citons les articles de MM. HUTINEL et TIXIER, BROCA, MARFAN, COMBY et surtout le travail de notre maître M. APERT qui, en 1928, reprit le tableau clinique dans son ensemble, insista

particulièrement sur le « crâne à rebord » et énonça les lois de l'hérédité qui régissent cette maladie.

Dans ces dernières années les thèses de KÉNÉSI (1930), de DAWENPORT (1931), de BOQUET (1932), les observations de MM. SICARD, PASTEUR VALLERY-RADOT, LESNÉ et J. HUTINEL, LOEDERICH, MONDOR et SICARD, complétèrent nos connaissances cliniques sur le syndrome de Lobstein.

Enfin tout récemment les recherches s'orientèrent principalement vers le côté pathogénique de la question et les observations de MM. DUVOIR et LEROUX, PASTEUR VALLERY-RADOT, CROUZON et MACÉ DE LE-PINAY jetèrent une lueur nouvelle sur la pathogénie de cette curieuse affection. En effet, si les travaux modernes semblaient généralement mettre en cause un trouble de fonction d'une ou plusieurs glandes endocrines, la preuve de ce dysfonctionnement restait encore à faire. Et c'est aux auteurs précédents que revient le mérite d'avoir joint, aux multiples examens de laboratoire déjà systématiquement pratiqués, les résultats fournis par une recherche nouvelle : l'interférométrie.

*
* *

Certains auteurs qui se sont occupés de cette affection, l'ont voulu nommer ostéogénésis imperfecta (VROLIK), ostéoporose congénitale (KUNDRAT), ostéomalacie congénitale (MARCHAND), ostéogénose congénitale et tardive (LOOSER). Aucune de ces appellations qui se prévalent d'une idée pathogénique ne

peut, dans l'état actuel de nos connaissances, nous satisfaire. Bien que ne traduisant qu'un des symptômes, mais le premier en date et le plus typique, il nous semble que le terme d'*Ostéopsathyrose*, inséparable du nom de LOBSTEIN, en reste actuellement l'appellation la plus caractéristique et qui a, en outre, le mérite de ne pas préjuger d'une pathogénie encore mystérieuse.

Après la communication de VAN DER HOEVE, on a voulu individualiser un syndrome de Lobstein où la surdité ferait défaut et un syndrome de Van der Hoeve où ce symptôme se montrerait d'une constance absolue. Or la surdité, comme nous y insistons plus loin, est un symptôme tardif, n'apparaissant *en général* que chez le sujet arrivé à l'âge adulte. Rien ne nous paraît donc permettre d'envisager deux modalités cliniques distinctes de l'affection.

Et nous dirons que

l'Ostéopsathyrose ou syndrome de Lobstein-Van der Hoeve, est une affection héréditaire et familiale, consistant essentiellement en une fragilité osseuse chez des sujets à sclérotiques bleues souvent atteints de surdité.

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

Les symptômes

L'aspect clinique du syndrome de Lobstein est actuellement bien connu. Parmi ses symptômes extrêmement nombreux, quatre seulement sont d'importance majeure ; trois sont tirés de l'analyse clinique : la fragilité osseuse, la couleur bleue des sclérotiques et la surdité ; un est mis en évidence par l'étude des antécédents : l'hérédo-familialité. Ces signes réalisent une véritable tétrade ostéopsathyrosique à laquelle il convient d'ajouter un certain nombre de symptômes secondaires qui viennent la compléter et la caractériser. Pour situer la question, nous ne pouvons mieux faire que citer le début du remarquable travail de M. APERT.

« Outre les fragilités osseuses deutéropathiques de nature diverse et susceptibles de se manifester à des âges très divers (fractures de la dysplasie périostale du fœtus, fractures multiples des nourrissons rachitiques, fractures des ostéomalaciques, ostéo-

porose sénile) et à côté des fragilités osseuses survenant accidentellement, sans cause décelable au cours de la vie, il est bien établi qu'il existe une maladie spéciale, hérédo-familiale, constituée dès la naissance et dont la fragilité osseuse est le caractère le plus manifeste ; une série d'autres caractères font au même titre partie intégrante du tableau morbide ; c'est leur coexistence constante avec la fragilité osseuse qui caractérise la maladie. »

I. — LA FRAGILITÉ OSSEUSE

La fragilité osseuse est au tout premier plan du tableau clinique et mérite, comme nous l'avons déjà dit, d'avoir donné son nom à ce syndrome. Elle se manifeste essentiellement par la facilité des fractures comme conséquence du traumatisme le plus minime. M. APERT cite le cas d'un jeune homme qui, pour manifester sa joie, saute en l'air de quelques centimètres et en retombant sur le sol se fracture la jambe. Un effort musculaire suffit parfois tel que le fait de boutonner un gant ou le fait de s'asseoir. Le sujet de MM. LAEDERICH, MAMOU et BEAUCHESNE se fracture les deux cuisses « en se cirant les bottes ». Quelquefois même la fracture se fait sans raison appréciable, celle-ci n'étant rendue évidente que par une impotence fonctionnelle d'un membre. Les gens atteints de cette affection possèdent donc un squelette déplorablement fragile et dont les pièces, en conséquence, se fracturent au moindre heurt quand ce

n'est pas en l'absence de tout traumatisme. Un de ces malades, chaque fois qu'il tombait, faisait l'inventaire de ses os (BOQUET). Ce sont bien *les hommes de verre* de M. APERT.

Le plus souvent, et ce en raison du peu d'intensité du traumatisme, la fracture se fait sans déplacement ; il n'est pas rare d'ailleurs qu'elle soit sous-périostée. Elle est relativement peu douloureuse, l'œdème péri-fracturaire est discret. Un des sujets de BOQUET ne ressentait à chaque fracture qu'une légère sensation de brûlure ; par contre elle était douloureuse au moindre essai de mobilisation.

Quand le traumatisme est plus important, les fractures peuvent être multiples, comminutives, les dégâts relativement considérables. Un malade de M. APERT est typique à ce point de vue. « Un jour qu'il tirait sur une corde, celle-ci se détacha, il chancela, tomba sur un perron voisin et son avant-bras porta contre le rebord d'une des marches du perron. Les os de l'avant-bras furent brisés en plusieurs endroits, un gros fragment détaché traversa la peau et dut être remis en place par Pierre DUVAL à la façon d'une greffe étrangère. Malgré l'importance des dégâts, la guérison fonctionnelle fut complète et la morphologie conservée. » Car ce n'est pas un des caractères les moins bizarres de cette maladie que la facilité et la rapidité de la consolidation osseuse, sans cal exubérant, même lorsque le déplacement a été considérable et les dégâts importants. Ce qui a pu faire dire que c'était là compensation relative. Mais il n'est pas

exceptionnel que le chevauchement soit à tel point considérable qu'il nécessite une ostéosynthèse. De même, si la consolidation sans déformation est la règle, bon nombre de difformités demandent à être traitées par ostéotomie.

On a décrit des fractures de tous les os du corps, sauf peut-être de la colonne vertébrale, mais il y a prédilection très nette pour les os longs des membres inférieurs. Certains os semblent tout particulièrement fragiles. Dans un cas de BOQUET, le tibia gauche à lui seul paraissait avoir été fracturé au moins autant de fois que tous les autres os du corps réunis. MM. APERT et CAMBESSÈDES citent un sujet qui avait eu sept fractures du membre inférieur gauche. Dans nos observations II et III, toutes les fractures et luxations ont frappé le côté droit du corps.

D'après les assertions de HAAS, les cals seraient solides et ne se refractureraient pas. Cependant MM. SICARD et MONDOR ont vu leur malade faire plusieurs fractures itératives.

De telles fractures, bien que ne compromettant pas la vie du malade, deviennent par suite de leur fréquence, une redoutable infirmité. TERRY ne note-t-il pas 61 fractures chez un de ses malades? M. APERT ne cite-t-il pas un jeune homme de dix sept ans qui en était à sa 38^e fracture? STEVENSON et CUTHERTSON un sujet d'un âge avancé qui renonçait à en établir le décompte?

L'anatomie pathologique a fourni peu de renseignements sur la fragilité osseuse du fait du pronostic

vital bénin de l'affection entraînant comme conséquence la rareté des constatations nécropsiques. Jusqu'à ces dernières années, on devait encore se contenter des constatations de LOBSTEIN. « Il n'est pas rare, disait cet auteur, de rencontrer sur les cadavres des os légers, cassants et fragiles. Si, sur de tels sujets, l'on presse du doigt l'extrémité des os longs, il pénètre sans effort dans sa substance en faisant entendre une légère crépitation et la dépression que l'on a ainsi pratiquée persiste. Il en est de même des os du carpe, du tarse, du corps des vertèbres. Tous ces os peuvent facilement être écrasés, séchés ; leur substance devient comme vermoulue et facilement pulvérulente.

« La partie moyenne des os longs, plus résistante, ne s'enfonce pas sous le doigt ; mais au moindre effort que l'on fait pour les courber, *elle casse comme du verre*. L'examen anatomique de ces os montre que leur cavité médullaire s'est extrêmement agrandie aux dépens de la substance compacte ; que les parois de cette cavité sont devenues excessivement minces et cassantes ; ce qui explique à la fois leur légèreté et leur fragilité. Les os du crâne ne sont pas exempts de cette altération. »

Mais la structure et la conformation des os ont pu être étudiées grâce à la radiographie. Bien que SCHWARTZ ne signale que des images normales, il existe pourtant un aspect radiologique bien spécial des os dans l'ostéopsathyrose.

Les os longs des membres sont grêles et s'inflé-

chissent selon une courbe régulière à grand rayon portant sur toute l'étendue de l'os. Cet aspect — gracilité et inflexion — est particulièrement net aux péronés. La courbe compacte qui va en s'amincissant de la diaphyse vers les épiphyses — où elle peut même faire défaut — rend les os beaucoup plus perméables aux rayons X. Mais cette transparence est surtout marquée aux épiphyses. Les cartilages juxta-épiphysaires paraissent normaux et l'on trouve souvent à leur niveau de minces lignes noires parallèles, au nombre de trois à cinq, comme le fait se rencontre fréquemment chez les enfants dont la croissance s'est faite par à-coups.

Les très rares examens histologiques pratiqués ont montré : la minceur du périoste, l'élargissement des canaux de Havers, l'intégrité de la moelle osseuse et des cartilages de conjugaison, mais par contre, une abondance exagérée d'ostéoblastes. Pourtant, dans le cas de MM. MONDOR et SICARD, l'histologie a montré un os peu modifié. « Les zones corticales sont normales. Pas de lésions inflammatoires ni tumorales. Pas d'élargissement anormal des canaux de Havers. Pas d'amincissement appréciable de la zone corticale. »

L'analyse chimique des os faite au temps de LOBSTEIN, avait donné des chiffres normaux. MM. LESNÉ et J. HUTINEL ont, par contre, trouvé une teneur en calcium et phosphore moitié à peu près de la normale. Pour MM. MONDOR et SICARD, la décalcification du fragment osseux que l'on prépa-

rait en vue d'un examen histologique, a été anormalement rapide, comme pour les os pauvres en calcium.

II. — LES SCLÉROTIQUES BLEUES

La coloration bleue des sclérotiques est un symptôme de tout premier plan dont la constatation avait échappé aux premiers auteurs. C'est pour EDDOWES un caractère dominant et l'on a pu dire que s'il existe de nombreux cas de sclérotiques bleues sans fragilité osseuse, cette dernière ne survient, au contraire, que chez des individus à sclérotiques bleues.

C'est un caractère constant de la maladie, toujours retrouvé depuis, capable d'exister seul et que l'on a pu suivre pendant quatre ou cinq générations et constater sur plus d'une trentaine de descendants d'un même sujet.

Cette coloration du « blanc des yeux » peut aller de la teinte délicatement bleuâtre des yeux du nouveau-né jusqu'au bleu foncé, ardoisé que l'on a pu comparer aux dessins violacés de la porcelaine de Rouen. Si, pour la plupart des auteurs, la teinte est uniforme, pour certains elle se fonce par zones limitées par des segments de circonférences concentriques à l'iris.

Cette teinte bleue de la sclérotique est une conséquence de sa minceur et non une coloration propre de la membrane. « Il est certain, écrit M. APERT, qu'elle est due à la transpiration du pigment rétinien à travers une sclérotique plus transparente que

normalement. Le pigment rétinien est noir ; mais on sait qu'à travers les membranes fibreuses, le noir apparaît violacé ; c'est la couleur habituelle des tatouages des apaches qui sont dus à l'introduction par piqûres dans le derme de parcelles d'encre de Chine ; de même la tache bleue sacrée mongolique, doit sa teinte à des cellules chargées de pigment noir existant à la face profonde du derme (et non pas dans les cellules du corps muqueux de Malpighi comme chez les nègres) ; on peut encore citer l'apparence bleuâtre des veines sous-cutanées chargées de sang noir vues à travers le derme. »

C'est BUCHANAM, de Glasgow, qui fit le premier travail anatomique, en 1903, sur un œil bleu énucléé à la suite d'accident. Il trouva l'épaisseur de la sclérotique diminuée des deux tiers. Ces constatations étaient confirmées, en 1907, par HAY. Par la suite, BROUSON trouva des sclérotiques d'épaisseur normale, mais dont la teneur en calcium était fortement diminuée.

Mais les auteurs modernes penchent pour la première hypothèse et ce qui permet à M. le Professeur TERRIEN d'admettre que la sclérotique est amincie, c'est qu'au microscope cornéen, en focalisant la lumière de la lampe à fente au niveau du bulbe en différents points, on constate une lueur pupillaire plus marquée que normalement.

Il semble d'ailleurs que l'amincissement scléral ne modifie pas la résistance de cette membrane, parce

que, sans doute, comme le veut OPPENHEIM, les fibres élastiques sont normales.

C'est ici, nous semble-t-il, que nous devons faire mention des troubles oculaires accessoires observés par différents auteurs. La myopie a été notée cinq fois par VAN DER HOEVE ; on a trouvé un astigmatisme considérable chez deux de nos malades (observations II et III). Dans notre observation III, notons une curieuse excavation des nerfs optiques, analogue à celle du glaucome et due à une raréfaction du tissu de soutien du nerf optique. Chez la même malade, les opacités cristalliniennes signalées par MM. TERRIEN, SAINTON et VEIL, n'ont pas été retrouvées ; elles paraissent d'ailleurs assez rares.

III. — LA SURDITÉ

C'est une surdité en général bilatérale et totale. Le mérite d'y avoir insisté revient, comme nous l'avons dit, à VAN DER HOEVE, mais c'est BROUSON qui en a signalé la constance presque absolue.

C'est un *symptôme tardif*, respectant l'enfance, ne se manifestant guère avant l'adolescence et frappant en général le malade arrivé à l'âge adulte. Mais STOBIE relate pourtant un cas où la surdité débuta à trois ans et dans le cas de BIGHER, elle apparut à treize ans. BROUSON cite une famille ostéopsathyrosique qu'il a étudiée. Sur huit adultes malades, sept de l'un et l'autre sexe en étaient atteints, le huitième était mort à vingt-trois ans et aurait peut-être

été frappé s'il avait vécu davantage. Dans nos observations II et III, la mère âgée de cinquante ans est atteinte d'une surdité totale bilatérale ; la fille âgée de vingt six ans en est encore indemne ; mais tout nous porte à croire que ce symptôme apparaîtra dans l'avenir.

La surdité serait due, pour BROUSON, à des lésions d'otosclérose ; en effet, dans ce cas, la conduction osseuse est mieux conservée que la conduction aérienne, signe caractéristique pour beaucoup de l'otosclérose. Mais l'examen otologique qu'a fait pratiquer M. APERT à deux de ses malades, l'a conduit à des conclusions différentes. Pour cet auteur, les troubles auditifs seraient dus à un amincissement de la membrane du tympan, plus oblique que normalement, joint à l'hyperlaxité des ligaments des osselets.

IV. — L'HÉRÉDITÉ

L'affection présente à un haut degré, le caractère d'une maladie familiale et héréditaire. On a publié de nombreux arbres généalogiques et l'on a pu établir assez rigoureusement sous quel mode s'effectue cette transmission.

Cette affection peut être classée dans le groupe des *maladies parentales* d'APERT à hérédité continue, c'est-à-dire qui se transmettent en ligne directe, sans discontinuité, des parents aux enfants, sans que le mal ne saute jamais une génération.

A partir du moment où la maladie apparaît dans une famille, elle se transmet toujours directement de père ou mère à fils ou fille sans aucune prédominance sur l'un ou l'autre sexe. Jamais, elle ne reparait dans la descendance d'un membre de la famille resté lui-même indemne. Il n'y a donc *jamais hérédité atavique*, mais *toujours hérédité continue* (APERT).

Les différents symptômes existent chez tous les sujets malades avec seulement des différences d'intensité. Mais la coloration de la sclérotique semble être le symptôme le plus constant et le plus résistant et peut même être transmis seul dans les séries les moins touchées.

Les exemples classiques abondent :

STRAAT cite trois générations dont six individus ont les sclérotiques bleues et dont un devient sourd, trois sont sujets à des fractures multiples, deux souffrent de surdité et de fragilité des os.

ROLLESTON, en 1911, montre des sclérotiques bleues réparties sur trois générations, mais seule la dernière génération présentait des fractures.

Tous les enfants des sujets malades ne sont pas touchés ; la moitié tenant du conjoint sain restent indemnes, l'autre moitié tenant du conjoint malade sont atteints. La proportion est donc de 50 % ; la maladie s'hérite à la façon d'un caractère mendélien dominant. Nous tirerons plus loin les conséquences eugéniques de tels faits.

Mais les observations ne manquent pas où les ascendants sont indemnes de toute tare ; les observations

récentes de MM. LESNÉ et J. HUTINEL, PASTEUR VAL-LERY-RADOT, MONDOR et SICARD, en sont des exemples. La plupart de ces cas doivent être considérés comme des têtes de séries et l'opinion de BOQUET, pour qui tout cas de sclérotiques bleues associées ou non à l'ostéopsathyrose et isolé dans une famille doit être exclu de ce syndrome, nous semble pour le moins excessive. Mais quelquefois on pourra se trouver en présence de *cas isolés*, comme le fait a été signalé dans toutes les maladies héréditaires et familiales où les lois invoquées ne se vérifient pas constamment avec une exactitude mathématique.

V. — LE CRANE A REBORD

Bien que moins sujet aux fractures, le crâne présente un aspect particulier qui l'a fait appeler « crâne à rebord », par M. APERT. Cet aspect n'existe pas chez le nourrisson dont le crâne est normal, mais au fur et à mesure que l'enfant prend de l'âge, cette structure spéciale se dessine. Les basses frontales s'accroissent, les temporaux et l'occiput font une saillie marquée et semblent en surplomb au-dessus et autour de la base du crâne, tandis que la voûte s'aplatit. Il en résulte que la moitié supérieure du pavillon de l'oreille est rabattue et forme presque un angle aigu avec la partie sous-jacente au conduit auditif. L'apparence est celle d'un crâne dolichocéphale ; pourtant, le crâne est fortement brachycéphale comme le montre l'indice cranien atteignant

85 et 90 dans deux cas de M. APERT. En effet, si le crâne est saillant à l'occiput, il l'est encore plus aux tempes. Tout se passe comme si l'ossification crânienne était très tardive et que la boîte crânienne dans son modelé obéissait aux lois de la pesanteur : le crâne s'aplatit et gardant son volume, s'étale et s'élargit dans tous les sens.

Les radiographies de profil du crâne montrent une voûte crânienne basse avec région occipitale projetée en arrière. Les rochers ont quelquefois été trouvés spongieux comme dans le cas de MM. LÆDERICH et MAMON. La selle turque est le plus souvent normale.

VI. — HYPERLAXITÉ LIGAMENTEUSE

Dans certaines familles ostéopsathyrosiques la fréquence des luxations et des entorses ne le cède en rien à celle des fractures. On en compte une dizaine dans notre observation II. Elles sont dues à la laxité ligamenteuse qu'avait signalée VELPEAU, dès 1847, et sur laquelle ont insisté depuis, FREYTAG et BEHR. Elle permet, surtout aux jeunes enfants, de prendre de véritables positions acrobatiques. On a conté l'histoire de cet homme qui mettait ses pieds dans ses poches, celle de cet autre qui était capable de marcher les talons en avant et les orteils en arrière. Les articulations du genou et du coude sont susceptibles le plus souvent de dépasser la rectitude et

d'être placées à angle obtus. Cette laxité diminue avec l'âge.

C'est ici qu'il nous faut placer des déformations telles que cyphose et scoliose, signalées par VAN DER HOEVE, et qui paraissent devoir être attribuées à une hyperlaxité des tissus fibreux et musculaires périvertébraux.

VII. — TROUBLES DE LA CONTRACTILITÉ ÉLECTRIQUE DES MUSCLES

Ces troubles ont été signalés par LARAT, VOISIN et TIXIER. Ils existeraient pour tous les muscles et M. APERT les considérerait comme congénitaux. Ils consisteraient en affaiblissement de la contraction au courant faradique et en une forte diminution de l'intensité de la contraction au courant galvanique avec modification de la forme de cette contraction qui rappelle celle qui est normale pour le muscle lisse. En définitive, il s'agirait de réaction de dégénérescence incomplète.

Il ne nous semble pas que la constance de ces troubles soit aussi absolue que l'on a bien voulu le dire. Des nombreuses observations que nous avons consultées, il ressort que très souvent ces troubles électriques feraient défaut et dans nos observations notamment, les examens électriques ont montré des réactions normales.

Il était intéressant également de rechercher les variations de la chronaxie qui est, comme on sait,

influencée par la teneur des humeurs et des tissus en calcium. La chronaxie a été trouvée normale par MM. LOEDERICH, MAMON et BEAUCHESNE.

VIII. — TROUBLES DIVERS

Ces troubles ne sont que des particularités fort inconstantes du syndrome de Lobstein.

Les phanères. Les cheveux sont souvent minces et fragiles. Les ongles et le dents présentent des taches laiteuses et l'on voit sur ces dernières des lacunes de l'émail dentaire. Friables, les dents tombent et se cassent facilement. Elles peuvent être translucides ou d'une couleur qui, pour M. APERT, rappelle celle de la corne blonde et, pour M. GOURNOUEC, se rapproche plutôt de la teinte d'un bâton de sucre d'orge fraîchement cassé. Cet aspect spécial des dents est l'indice, pour DAWENPORT, d'une dyscalcification.

Troubles vago-sympathiques. MM. TERRIEN, VEIL et SAINTON ont signalé chez deux de leurs malades (la mère et la fille) un état hypersympathicotonique, mis une nouvelle fois en évidence dans deux de nos cas (là aussi, la mère et la fille) par MM. CROUZON, MACÉ DE LEPINAY et DI MATTEO, non seulement pour l'étude du réflexe oculo-cardiaque comme les auteurs précédents, mais par l'épreuve de la dilatation de la pupille à la cocaïne. Ces recherches sont pleines d'intérêt lorsqu'on sait les étroites connexions qui réunissent le système vago-sympathique et les glandes endocrines.

Troubles psychiques. — Des troubles psychiques ont été parfois observés chez des sujets atteints du syndrome de LOBSTEIN. LAIGNIER a observé un état d'anxiété avec idées de suicide ; HUGUES, CAZEJUST et VIALLEFONT, un état schizophrénique à début mélancolique. La malade de notre observation III est une débile mentale ; celle de notre observation IV est atteinte de psychose hallucinatoire chronique. Y a-t-il une corrélation entre les troubles mentaux et le syndrome de Lobstein-Van der Hoeve, ou ne devons-nous y voir qu'une simple coïncidence ? Pas plus que les auteurs précédents, nous ne pouvons donner à cette question de réponse ferme. Pourtant, dans notre observation IV, l'importance des stigmates de dégénérescence physique qui accompagnent le syndrome, incite à mettre sur le compte d'une dégénérescence psychique les troubles mentaux observés.

Troubles vaso-moteurs. — On a encore mentionné la fréquence d'un certain nombre de troubles vaso-moteurs : migraines, acrocyanose, onglée des doigts et des orteils, sueurs abondantes.

IX. — RECHERCHES DE LABORATOIRE

Il n'est pas de recherche de laboratoire, croyons-nous, qui n'ait été faite en vue de résoudre le problème pathogénique du syndrome de Lobstein. Mais elles se sont montrées le plus souvent négatives, quelquefois même contradictoires, ce qui explique l'incer-

titude dans laquelle nous nous trouvons encore aujourd'hui.

1) La calcémie oscille le plus souvent aux alentours de la normale :

104 mg. (observation II) ;

106 mg. (observation III) ;

Mais certains auteurs ont signalé parfois de l'hypercalcémie :

154 mmg. (BABONNEIX et DUCROQUET) ;

155 mmg. (Hugues).

2) La phosphorémie était normale (336 mmg.) dans le cas de MM. LOEDERICH, MAMON et BEAUCHESNE. Dans le même cas, les bilans calcique et phosphoré se sont montrés positifs.

3) Toutes les autres recherches chimiques ou hématologiques pratiquées dans le sang (dosage de l'urée et du glucose, pH sanguin, réserve alcaline, temps de saignement et de coagulation, numération globulaire) ont donné des résultats normaux.

4) La réaction de Bordet-Wassermann et les différentes réactions de flocculation sont, dans la grande majorité des cas, négatives.

5) Négatif aussi, l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué par MM. MONDOR et SICARD.

6) Quant au métabolisme de base, sa recherche presque systématiquement pratiquée, n'a donné que des résultats excessivement variables. Il est assez souvent normal, quelquefois abaissé, quelquefois augmenté ; il l'était même assez fortement (de 37 à 40 %) dans le cas de MM. LAEDERICH, MAMON et BEAUCHESNE.

Formes cliniques

Le syndrome de Lobstein-Van der Hoeve peut revêtir des aspects divers selon l'âge auquel le sujet est touché. Nous distinguerons trois formes :

La forme du nourrisson où la surdité n'existe pas ; le crâne, non encore ossifié, est indemne de toute déformation. Enfin, le nourrisson est souvent hypotrophique et sa résistance aux infections semble diminuée.

La forme de l'adulte où la maladie peut se déceler tardivement. Un malade de STEVENSON et CUTHERTSON a pu faire sans incident son service militaire. Les fractures y sont de plus en plus rares ; la surdité, par contre, s'y montre de plus en plus fréquente.

La forme du vieillard qu'il est extrêmement difficile, hérédité mise à part, de différencier de l'ostéoporose sénile. Pourtant, la fracture du col du fémur, si fréquente chez les vieillards atteints d'ostéoporose, n'a jamais, à notre connaissance, été signalée.

Citons en dernier lieu :

Les formes incomplètes dans lesquelles manquent

un ou plusieurs symptômes. Le diagnostic ne se fera que par la notion d'hérédité.

Enfin, nous avons dit ce que nous pensions des *cas complets mais isolés* ; nous considérons la plupart d'entre eux comme des têtes de séries.

Évolution. Pronostic

Nous avons déjà eu l'occasion de dire que le pronostic vital de l'affection était bénin et que de là venait la rareté des constatations nécropsiques.

Mais toute sa vie le malade reste un infirme, vivant dans la constante menace d'une fracture comme conséquence du plus petit traumatisme, du moindre choc. Il est incapable, la plupart du temps, de mener une vie active. C'est *l'homme de verre*, astreint aux plus rudes précautions pour tâcher de prévenir ces fractures qui à tout moment risquent de l'immobiliser.

Mais la fracture se consolidera rapidement, plus rapidement même que chez un individu normal. Il est classique de retirer l'appareil plâtré au bout d'une quinzaine de jours pour les fractures du membre supérieur. Même immobilisé, le malade se doit, si sa fragilité osseuse est très marquée, à une vigilance de tous les instants, témoin ce malade de BOQUET qui, à la suite d'un léger mouvement de torsion du corps, se fit une nouvelle fracture de la diaphyse fémorale, alors que sa cuisse était encore dans le plâtre.

Si, dans la majorité des cas, les fractures sont simples et se consolident rapidement, en cas de fractures comminutives elles réclament quelquefois l'ostéosynthèse. Enfin, les consolidations vicieuses nécessitent souvent des ostéotomies, tel le cas de BOQUET où l'on dut intervenir quatre fois pour redresser une courbure extrêmement accentuée d'une des jambes.

Les fractures deviennent, a-t-on dit, moins fréquentes avec l'âge. Le fait paraît certain. La puberté semble, en effet, une période après laquelle la fragilité osseuse est moins manifeste.

Mais s'il reste vrai que les fractures se font plus rares avec l'âge, c'est aussi avec lui qu'apparaîtra insidieusement une surdité progressive qui ne tardera pas à devenir bilatérale et totale.

Enfin, l'hérédité du syndrome de Lobstein pose un problème bien délicat. Pourra-t-on permettre le mariage aux descendants de sujets atteints d'ostéopsathyrose ? Il semble que l'interdiction formelle et totale de se reproduire réclamée par certains auteurs pour toutes les maladies hérédo-familiales soit une mesure bien draconienne pour que l'on puisse s'y rallier. Les lois de l'hérédité qui régissent le syndrome de Lobstein-Van der Hoeve nous permettent d'adopter la règle suivante édictée par M. APERT : « Il n'y a aucun danger malgré l'hérédité à épouser un sujet sain appartenant à une famille ostéopsathyrosique ; en revanche, si on épouse un sujet malade, on a chance d'avoir un enfant sur deux atteint d'ostéopsathyrose. »

PATHOGÉNIE

La pathogénie de l'ostéopsathyrose est encore fort obscure et cela s'explique sans doute autant par la rareté des cas que par les résultats négatifs fournis par les examens les plus complets entrepris à propos de cette affection.

LOBSTEIN pense que « après l'âge, enfance et caducité, les autres causes éloignées de la fragilité des os, sont : le vice cancéreux, la cachexie scorbutique, le principe arthritique et le rachitisme ».

GURLT, après une longue étude, conclut à l'identité de l'ostéopsathyrose avec l'hémophilie et nous laisse ensuite sans éclairer davantage le mystère des deux maladies.

MOREAU croit à une lésion nerveuse pour expliquer la fragilité osseuse. C'est pour lui une ostéotrophonévrose, mais il n'apporte aucune confirmation anatomopathologique.

EDDOWES, et d'autres auteurs après lui, pense qu'il faut prendre, comme point de départ, une certaine atonie héréditaire du mésenchyme dont le déve-

loppement complet jusqu'au tissu fibro-élastique n'a pu se faire par suite d'anomalie dans la cellule initiale. Or, d'après BLEMKE, la sclérotique et les os, qui ont tous deux la même origine embryologique, jouent le même rôle physiologique puisque la sclérotique est le squelette de l'œil, comme nous en avons la preuve par beaucoup d'animaux tels les poissons, chez lesquels la sclérotique s'est transformée en os ou en cartilage. Il serait donc facile de conclure à une infériorité innée et héréditaire du tissu fondamental.

Pour KIENBOCK, le fait que l'affection osseuse atteint le squelette entier prouverait qu'il ne s'agit pas d'une maladie des os, mais plutôt d'un fonctionnement anormal des glandes endocrines.

Enfin, quelques auteurs donnent la syphilis comme étiologie probable. Ce n'est pas directement que celle-ci agirait, mais par l'intermédiaire de lésions des glandes endocrines. Bien que l'hérédo-syphilis ait pu être mise en évidence dans quelques rares observations, il semble actuellement certain (PASTEUR VALLERY-RADOT) que la syphilis n'a aucune part à l'origine du syndrome.

Une théorie éclectique — la plus généralement admise — est celle de M. APERT, pour qui la maladie reconnaît pour lésion primitive un état d'affaiblissement du système des membranes fibreuses de l'organisme, portant à la fois sur le périoste et la trame fibreuse des os, d'où état défectueux des lamelles osseuses et fragilité des diaphyses, sur la sclérotique qui est amincie, sur les faisceaux fibreux des osselets

de l'oreille qui est affaiblie. Et pour cet auteur, l'altération d'une ou plusieurs glandes endocrines doit être mise en cause.

VIALLEFONT (de Montpellier) admet lui aussi qu'il s'agit d'un trouble de développement portant sur le mésenchyme, probablement provoqué par une hypersécrétion parathyroïdienne soit héréditaire et primitive d'origine indéterminée, soit secondaire à un dysfonctionnement des autres glandes endocrines, ce qui cadrerait avec les observations fréquentes de troubles endocriniens, surtout thyroïdiens, observés.

Quelles sont donc les glandes lésées ? Toutes les glandes à sécrétion interne ou presque ont été incriminées.

Le thymus aurait une action sur le développement des os (BASCH). Dans un cas d'ostéopsathyrose, LAUZARINI a trouvé, à l'autopsie, un thymus très gros et entièrement scléreux. Expérimentalement, l'extirpation du thymus chez les jeunes chiens provoque, selon BASCH, un retard évident de consolidation des fractures et une élimination quadruplée des phosphates. SOLI, après extirpation du thymus chez de jeunes lapins, aurait trouvé un développement corporel inférieur à la normale et une diminution de poids et de volume du fémur et du tibia. Mais pour certains auteurs, la suppression fonctionnelle du thymus n'entraînerait aucune modification du côté des os.

Les surrénales étaient normales dans le cas de Ratner.

L'hypophyse serait en cause pour GUTZEIT, mais le lobe postérieur d'hypophyse n'influerait d'après CUSHING et KLOSE que sur le métabolisme du magnésium. D'autre part, l'aspect de la selle turcique est toujours normale à la radio.

Les glandes génitales paraissent souvent insuffisantes (puberté précoce, règles irrégulières ou insuffisantes). Dans l'ensemble, la génitalité semble normale et cela explique la nombreuse descendance que l'on rencontre dans quelques cas.

La thyroïde a été absente (HOFFMANN), non palpable (GUTZEIT) insuffisante (TERRIEN, SAINTON et VEIL). La fréquence des troubles thyroïdiens chez les sujets ostéopsathyrosiques, la faiblesse des ligaments chez les insuffisants thyroïdiens, ont incité nombre d'auteurs à accuser la glande thyroïde d'être à la base du syndrome. MM. LESNÉ et J. HUTINEL auraient trouvé des altérations thyroïdiennes consistant en hypotrophie avec sclérose, ainsi qu'une diminution notable de la teneur en calcium de la glande. Mais un examen ultérieur fait par MM. MONDOR et SICARD était entièrement négatif. Tous les tests thyroïdiens se sont montrés peu concluants ; notamment les mesures du métabolisme de base, excessivement variables, tant dans le sens de l'hypo que de l'hyperthyroïdie.

Quant aux *parathyroïdes*, leur examen histologique n'a jamais montré aucune altération. Pourtant,

quelques raisons, tant physiologiques que cliniques, plaident en faveur du rôle important que ces glandes joueraient dans l'étiologie de l'ostéopsathyrose. On connaît la fonction primordiale de l'hormone parathyroïdienne dans le métabolisme du calcium et du phosphore. Or, si la calcémie est souvent normale dans le syndrome de LOBSTEIN, la décalcification ne fait aucun doute, bien qu'elle ne semble pas être la seule cause de la fragilité osseuse. D'autre part, l'action directe des parathyroïdes sur l'œil paraît évident, depuis que l'on connaît la cataracte d'origine parathyroïdienne. Mais la mise en évidence du trouble parathyroïdien par les méthodes de laboratoire est chose difficile et les tests actuellement proposés, bien incertains (WEISSENBACH).

On voit par ce qui précède que si l'on est orienté vers un dysfonctionnement d'une ou plusieurs glandes endocrines, la preuve de ce dysfonctionnement reste encore à faire.

Devant la carence des moyens d'investigation couramment à notre disposition, certains auteurs — et le mérite en revient à MM. DUVOIR, LEROUX, POLLET et CHAPIREAU — ont pensé à s'adresser à une méthode de recherche nouvelle, *l'interférométrie*.

Avant de donner les résultats obtenus par ces auteurs et ceux qui les ont suivis, nous croyons nécessaires d'exposer rapidement en quoi consiste la méthode et quelles sont les conclusions que l'on peut, sans forcer les faits, en tirer.

*
* *

D'après **ABDERHALDEN**, l'organisme est capable de produire des ferments de défense, destinés à digérer les substances, insuffisamment modifiées, qui arrivent dans le sang par voie parentérale. A côté de la digestion qui s'exerce dans le tube digestif, il y aurait donc une digestion se passant dans le système circulatoire. Des ferments digestifs spéciaux transforment en molécules plus simples les grosses molécules albuminoïdes qui ont pu pénétrer dans le torrent sanguin. Ces ferments n'existent pas préalablement dans le sang et doivent s'y constituer. Dans ces conditions, on a pensé que si l'on parvenait à déceler ces ferments de défense, on aurait ainsi un moyen de diagnostic.

Des ferments ont été mis en évidence pendant la période gravis et ont abouti au diagnostic de la grossesse par la méthode d'**ABDERHALDEN**. Puis on a entrepris l'étude des ferments anticancéreux. L'existence de ces ferments spécifiques a été démontrée et ne fait plus de doute pour personne. « Mais s'il apparaît certain que le sérum des femmes enceintes contient des ferments antiplacentaires et que le sérum des cancéreux contient des ferments également spécifiques contre la tumeur dont ces sujets sont porteurs, le fait que les sérums normaux contiennent des ferments contre les extraits de tissu endocrinien était plus difficile à interpréter. On pouvait, en effet, difficilement comprendre qu'une réac-

tion hormonale normale puisse déterminer la présence de ferments de défense. L'interférométrie semble, cependant, avoir démontré l'existence de ces ferments antiglandulaires, au moins chez certains sujets et au cours d'états pathologiques. Ainsi, les substrats albumineux préparés avec les glandes endocrines sont attaqués par certains sérums et se trouvent plus ou moins partiellement transformés en peptones qui se dissolvent dans le sérum » (WEISSENBACH).

Les peptones entrent en solution dans le sérum et augmentent ainsi sa concentration primitive d'autant de molécules que le ferment aura fourni de molécules de peptone aux dépens de l'albumine de l'extrait de tissu glandulaire ou substrat.

Il ne restait plus qu'à mesurer cette augmentation de concentration. C'est au professeur HIRSCH (d'Iéna) que revient le mérite d'avoir appliqué à l'étude des ferments d'ABDERHALDEN l'*interféromètre à liquide de Læwe-Zeiss* et d'en avoir réglé avec précision la technique.

En résumé, nous dirons que *l'interférométrie endocrinienne est une méthode qui consiste à rechercher dans le sérum, des ferments de défense, contre les diverses glandes à sécrétion interne, pour apprécier l'état de celles-ci* (WEISSENBACH).

Les résultats obtenus sont notés par l'interféromètre à l'aide d'un tambour mobile mesurateur divisé. Les valeurs pour chaque glande ne doivent pas être considérées d'après leur valeur absolue, mais d'après leur rapport les unes avec les autres.

Certains auteurs ont voulu considérer les valeurs basses comme traduisant un hyperfonctionnement de la glande et les valeurs hautes un hypofonctionnement. Il semble que c'est vouloir tirer de l'interférométrie plus qu'elle ne peut donner.

Nous nous en tiendrons aux conclusions pleines de modération de M. WEISSEBACH : « En conservant, d'une part, les valeurs basses comme normales et d'autre part, les valeurs élevées comme pathologiques en rapport avec une altération du tissu glandulaire, mais sans que cette altération permette de conclure dans tous les cas à l'hypofonctionnement glandulaire ou hyposécrétion hormonale, on restera dans le cadre des faits actuellement démontrés. »

Nous rapportons dans ce travail, quatre observations d'ostéopsathyrose où furent faits les examens interférométriques. Pour faciliter la lecture des résultats, nous avons composé quatre tableaux selon le modèle établi par M. DUVOIR et ses collaborateurs dans leur communication du 20 avril 1934 à la Société médicale des Hôpitaux de Paris.

Dans la première colonne de chaque tableau sont indiqués les résultats moyens obtenus avant chaque détermination chez le sujet normal. Dans la seconde colonne, les résultats obtenus avec le sérum du malade. La troisième colonne montre la différence avec l'activité moyenne. Enfin, le graphique met en évidence l'activité de la glande examinée, par rapport à l'activité moyenne prise égale à l'unité (Voir le tableau accompagnant chaque observation).

Nous notons :

Dans le tableau I,

1) une désintégration marquée pour la thyroïde et pour la parathyroïde ;

2) une désintégration inférieure à la normale pour l'hypophyse, la surrénale et la glande génitale.

Dans le tableau II,

1) une désintégration supérieure, peu marquée il est vrai, pour la parathyroïde ;

2) une désintégration normale pour l'hypophyse totale, la thyroïde et la surrénale ;

3) une désintégration inférieure pour la glande génitale.

Dans le tableau III,

1) une désintégration supérieure pour l'hypophyse totale, la glande génitale et la parathyroïde ;

2) une désintégration normale pour la surrénale ;

3) une désintégration inférieure pour la thyroïde.

Dans le tableau IV.

1) une désintégration supérieure pour la glande génitale et pour la surrénale ;

2) une désintégration normale pour l'hypophyse ;

3) une désintégration inférieure pour la thyroïde et la parathyroïde.

En ne tenant compte, comme nous l'avons dit plus haut, que des valeurs supérieures à la normale, nous remarquons à la lecture de ces résultats que, suivant les sujets, les différentes glandes endocrines peuvent être intéressées, mais avec une prédominance très nette (trois cas sur quatre) pour les glandes para-

thyroïdes. Il semble donc que l'on puisse parler de dysfonctionnement endocrinien avec dysfonctionnement plus marqué des parathyroïdes.

Nous ne nous croyons pas autorisé à conclure de façon plus nette, bien que certains auteurs, et ceux là même à qui nous devons quelques-unes de nos observations, aient parlé de dysfonctionnement à type d'hypofonctionnement. Il n'y aurait d'ailleurs qu'un pas à franchir pour adopter ces conclusions, puisqu'il semble admis que « l'exagération de l'activité fermentaire entraîne comme conséquence habituelle un ralentissement de la sécrétion hormonale » (Duvoir).

Néanmoins, nous tenons à rester dans le cadre « des faits démontrés » et nous concluons à un dysfonctionnement endocrinien probable avec prédominance du dysfonctionnement — à type peut-être d'hypofonctionnement — de la parathyroïde. Seuls pourront trancher définitivement la question, les résultats de nouveaux et nombreux examens interférométriques, pratiqués systématiquement, au même titre que les autres examens de laboratoire.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du syndrome de Lobstein-Van der Hoeve est facile lorsque les divers symptômes de la maladie sont au complet ; il peut présenter de grosses difficultés en cas de formes atypiques ou incomplètes. Mais dans ces cas, la notion de l'hérédo-familialité est d'un secours considérable.

C'est chez l'enfant surtout que l'on devra discuter LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL. Il est quelques affections avec lesquelles il ne faudra pas confondre l'ostéopsathyrose.

Le rachitisme peut évidemment frapper plusieurs enfants d'une même famille. Mais les fractures y sont plus rares, leur consolidation lente, et se voient surtout dans le rachitisme accentué où les stigmates de la maladie sont au grand complet. Il n'y a pas de crâne à rebord ; le crâne bien que brachycéphale, est carré pour accentuation des quatre bosses frontales et pariétales sans affaissement de la voûte. La radiographie ne montre pas de gracilité des os, mais des signes particuliers : décalcification, retard de l'ossification, le signe de l'os bordé, etc...

L'ostéomalacie, exceptionnelle d'ailleurs dans le jeune âge, frappe avec prédilection la femme enceinte. Les fractures s'y produisent spontanément au moindre traumatisme ; elles se répètent ; elles ont peu de tendance à la consolidation ; souvent il se fait des pseudarthroses. Lorsque le ramollissement des os est intense, il se fait des incurvations énormes, étranges.

La dysplasie périostale de Porak et Durante est une affection ayant beaucoup d'analogies avec l'ostéopsathyrose, et actuellement encore, certains auteurs essaient de démontrer qu'il n'y a pas dualité nosologique, mais seulement deux formes cliniques d'une même maladie. Comme dans l'ostéopsathyrose, il y a fractures multiples, troubles de l'ossification du crâne qui est mou à la naissance et qui peut vaguement prendre l'aspect d'un crâne à rebord. Mais, par contre, la dysplasie périostale est une maladie du fœtus, les fractures du fœtus se produisant in utero, au contraire du syndrome de LOBSTEIN où elles ne s'observent qu'après la naissance. Les sclérotiques bleues n'existent pas (mise à part la teinte bleuâtre des sclérotiques du nouveau-né).

Enfin et surtout l'hérédo-familialité manque totalement et c'est pour M. APERT la condamnation absolue des idées unicistes.

Quant à *la dysostose clédo-cranienne* avec son défaut d'ossification du crâne et son aplasie des clavicules, c'est une affection trop différente de l'ostéopsathyrose pour que l'on puisse la confondre avec elle.

Chez l'adulte et le vieillard on éliminera facilement *tabes* et *ostéoporose sénile* où d'autres symptômes viendront mettre sur la voie du diagnostic. Dans cette dernière affection caractérisée par la raréfaction osseuse portant surtout sur les parties spongieuses des os, la fracture du col du fémur est extrêmement fréquente, alors qu'elle ne se rencontre pas dans l'ostéopsathyrose.

TRAITEMENT

Nous ne possédons pas encore de traitement rationnel de l'ostéopsathyrose. Tous les essais de traitement ont été plus ou moins décevants. Bien qu'il ne faille pas désespérer de trouver un jour une médication active, il n'en reste pas moins que la fragilité osseuse est hérédofamiliale, ce qui indique un trouble du germe dont l'origine se perd dans les générations antérieures (APERT). Mais on pourra sans doute lutter contre les conséquences de cette tendance héréditaire.

Actuellement, les médications en usage, uniquement symptomatiques, tendent à combattre la décalcification osseuse. On lui oppose les différentes préparations calciques et phosphorées ainsi que la vitamine D ou ergostérol irradié, car il semble actuellement démontré que le calcium et le phosphore ne peuvent être assimilés qu'en sa présence. On y adjoint l'irradiation ultra-violette.

Sous l'action de cette triple médication, MM. LESNÉ et J. HUTINEL ont ainsi élevé la calcémie de leur malade de 110 à 121 mmg.

L'emploi de l'opothérapie (thyroïdienne, parathyroïdienne ou polyglandulaire), bien que rationnel, n'a pas donné les résultats que l'on était en droit d'attendre d'elle.

On conseillera les eaux chlorurées sodiques de Salies-de-Béarn, de Salins-du-Jura.

Quant au traitement des fractures, il ne présente rien de particulier. L'immobilisation, que l'on fera dans un appareil plâtré comme pour les fractures ordinaires, sera écourtée du fait de la consolidation plus rapide.

Les difformités seront traitées par ostéotomies.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Observation publiée par MM. DUVOIR, H. LEROUX, L. POLLET et P. CHAPIREAU. *Soc. méd. Hôp., Paris*, 20 avril 1934.

M. P. Gi..., né en novembre 1893, présente tous les signes cliniques du syndrome de Van der Hoeve.

La fragilité osseuse s'est manifestée par quatorze fractures. La première s'est produite à l'âge de cinq ans, les deux dernières datent de 1927 (fracture de la rotule droite) et de 1928 (fracture du coccyx). Dans tous les cas, le traumatisme fut minime : c'est ainsi qu'une fracture d'un métacarpien fut déterminée par une poignée de main banale. Toutes les fractures se sont consolidées dans de bonnes conditions, avec des séquelles fonctionnelles nulles ou insignifiantes.

Les sclérotiques sont bleu ardoisé.

La surdité a débuté à l'âge de douze ans ; puis est devenue bilatérale. Elle est actuellement très prononcée, la malade devant se servir d'un cornet accoustique.

Il existe une laxité articulaire accusée, surtout marquée aux doigts.

Le crâne présente son aspect classique avec saillie des régions pariétales et occipitale.

Le sujet est chauve ; la chute des cheveux a débuté à l'âge de 22 ans ; les cheveux conservés sont d'une extrême finesse.

Un examen électrique pratiqué le 14 décembre 1932 n'a pas montré, comme dans certaines observations, d'affaiblissement de la contraction au courant galvanique et au faradique, avec modification de la contraction ; mais des réactions normales.

Aucune tare syphilitique décelable. Pas d'hérédofamilialité.

Examens interférométriques. Avant de donner les résultats des examens interférométriques, nous indiquerons que :

1^o Le 20 février, le métabolisme de base était abaissé de 11 % contrairement au cas de LAEDERICH où il était augmenté de 37 à 40 %.

2^o Le 12 décembre 1932, le phosphore minéral était de 0,081 (exprimé en PO_4H^3).

3^o La calcémie était :

— le 12 décembre 1932, de 0,098 ;

— en octobre 1933, de 0,908 ;

— le 9 février 1934, de 0,110.

Trois examens interférométriques ont été pratiqués par l'un de nous, pharmacien en chef de l'hôpital Saint-Louis.

1^o En octobre 1933, dont nous n'avons pas retenu les résultats, une cause d'erreur s'étant glissée dans la technique.

2^o Le 9 février 1934 ;

3^o Le 1^{er} mars 1934.

Pour ces deux derniers examens, les recherches concernant la thyroïde, la parathyroïde et la glande génitale ont été pratiquées en double ; en outre, pour l'examen du 9 février 1934, elles ont été faites également par M. GUILLAUMIN, sur un troisième échantillon.

Les chiffres obtenus sont tellement voisins, qu'un seul tableau, celui-ci répondant aux recherches de mars 1934, suffit pour les exprimer.

Dans la première colonne de ce tableau sont indiqués les résultats moyens obtenus avec nos réactifs chez le sujet normal. Les chiffres expriment le pourcentage des 5 mg. de chaque opzin moléculairement disloqué et solubilisé. Dans l'ensemble ils correspondent avec quelques variantes,

	0	1	2
	Normal moyenne	Sérum examiné	Différence
Lypophyse totale	9,1	8	-1,1
Thyzoïde	14	17	3
Parathyzoïde	8	12	4
Surénale	6,9	6	-0,9
Glande génitale	15,5	13,5	-2

aux chiffres normaux fournis par ZIMMER, LANDEL et von FEHLOW à la suite de 1.400 déterminations.

La deuxième colonne donne les résultats obtenus avec le sérum du malade.

La troisième colonne montre la différence avec l'activité moyenne.

Enfin, le graphique met en évidence l'activité de la glande examinée par rapport à l'activité moyenne prise égale à l'unité.

En résumé, nous notons :

- 1) une désintégration marquée pour la thyroïde et la parathyroïde ;
- 2) une désintégration inférieure à la normale pour l'hypophyse, la surrénale et la glande génitale.

OBSERVATION II

Observation publiée par MM. CROUZON, A. MACÉ DE LÉPINAY et di MATTEO. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 décembre 1934, n° 33.

Madame G... (Jeanne), âgée de cinquante-six ans, présente au complet les signes classiques du syndrome de Van der Hoeve.

Fragilité osseuse d'abord. La malade a eu de façon certaine quatre fractures : la première à l'âge de six ans (humérus), la dernière en juin dernier (fracture de jambe). Signalons leur caractère : causes minimales (parfois simple contraction musculaire), consolidation rapide, parfaite, sans séquelles, remarquée par la malade et enfin leur siège uniquement à droite.

Les radiographies montrent une gracilité osseuse avec quelques inflexions latérales. Les os des membres semblent exagérément transparents, ce qui, joint à la diminution d'épaisseur de périoste, témoigne de l'ensemble de la décalcification. Seuls, les traits de la dernière fracture sont visibles. Le crâne ne présente que d'une façon très atténuée l'aspect habituel du « crâne à rebord ».

A ces fractures, il faut ajouter les manifestations plus fréquentes de laxité articulaire, un minimum d'une dizaine d'entorses et luxations étant retrouvé à l'interrogatoire.

En voyant la malade, on est frappé par la *couleur bleue des sclérotiques*.

Examen de l'œil (D^r HUDELO) :

Vision O. D. + 3 = 7/10, non améliorable par cylindre.

Vision O. G. + 2 = 7/10, non améliorable par cylindre.

Pupille : normale.

Cornée : gérontoxon.

Javal : astigmatisme de 1,5 dioptrie : O. D. ;
astigmatisme de 3 dioptries : O. G.

Fond d'œil : D. G. normal. A retenir seulement un léger halo péripapillaire.

Épreuve à la cocaïne. Dilatation en douze minutes
(temps normal : vingt minutes).

Lampe à fente : rien à signaler.

Transillumination transclérale : facile.

On doit retenir, en dehors de la minceur des sclérotiques, l'astigmatisme antérieur qui est neutralisé par un astigmatisme postérieur *inverse*, puisque subjectivement cet astigmatisme n'existe plus.

Quant à l'épreuve à la cocaïne, test de grande valeur du sympathique, elle donne une réponse très positive dans le sens d'*hypersympathicotonie*. Cette réponse a d'autant plus d'intérêt que la malade est assez âgée et que, d'ordinaire, avec l'âge, la pupille devient de plus en plus difficile à dilater par la cocaïne.

Signalons immédiatement — pour ne pas y revenir — que l'intensité de la réaction à la cocaïne nous a incité à rechercher le réflexe oculo-cardiaque qui a montré une légère prévalence du sympathique et à pratiquer l'épreuve à l'atropine qui, elle, a été sensiblement normale.

La surdité a débuté vers l'âge de trente-cinq ans : surdité labyrinthique totale à gauche, pareille à droite,

Le système pileux est normal.

La malade a perdu progressivement toutes ses dents.

Les ongles sont fragiles, cassants.

Signalons des troubles vaso-moteurs assez importants : acrocyanose, impression fréquente d'onglée, sueurs abondantes, extrémités souvent froides.

Par ailleurs, l'examen clinique est sensiblement normal.

Il existe une cyphoscoliose dorsale, un peu de genu valgum. Il n'y a pas de viscéropathie. Pas de troubles neurologiques, un examen électrique n'a pas montré de réactions anormales. Tension artérielle : 17-10.

	Normale moyennes	Sérum examiné	Différence	0	1	2
Hypophyse totale	9	9	0			
Thyroïde	14	14	0			
Parathyroïde	8	9	1			
Surénale	7	7	0			
Glande génitale	12	10	-2			

L'examen ne décèle également ni rachitisme, ni troubles endocriniens apparents.

Aucune tare syphilitique n'est retrouvée.

Dans les antécédents, on ne note qu'une fièvre typhoïde à l'âge de dix-huit ans.

La malade a eu 5 enfants dont 3 sont morts en bas âge. En dehors de sa fille, dont nous parlerons tout à l'heure, elle ne connaît aucun membre de sa famille qui soit atteint d'une affection semblable.

Les principaux examens biologiques qui ont été prati-

qués : Bordet-Wassermann, Hecht, examen des urines et du sang se sont montrés négatifs.

Le dosage du calcium sanguin (Dr GUILLAUMIN) a donné le chiffre de 0,101.

Le métabolisme basal est diminué de 17 %.

C'est l'*examen interférométrique* qui nous a surtout intéressé. M. LEROUX, pharmacien-chef de l'hôpital Saint-Louis, a eu l'obligeance de la pratiquer.

En voici les résultats :

- 1) Désintégration normale pour l'hypophyse totale (9) ; la thyroïde (14) et la surrénale (8) ;
- 2) Désintégration inférieure à la normale pour la glande génitale (10 au lieu de 12, chiffre habituel) ;
- 3) Désintégration supérieure à la normale pour la parathyroïde (9 au lieu de 8, chiffre normal).

OBSERVATION III

Observation publiée par MM. CROUZON, A. MACÉ DE LÉPINAY et DI MATTEO, *Soc. méd. Hôp. Paris*, 7 décembre 1934, n° 33.

M^{lle} G... (Suzanne), vingt-six ans. Cette jeune fille nous a été amenée à la consultation externe pour son déficit intellectuel. C'est chez elle que nous avons d'abord reconnu l'ostéopsathyrose, et c'est par elle, que recherchant l'hérédité familiale, nous avons connu sa mère dont nous venons de parler.

Là encore, le tableau est très net.

Fractures multiples (la première à l'âge de deux mois) à la suite de traumatismes minimes, ou même sans traumatisme et entorses à répétition. Fait curieux à noter, comme chez sa mère, toutes les fractures et toutes les luxations ont frappé le côté droit du corps.

Sclérotiques bleues, taches laiteuses au niveau des

Turchini.

dents, finesse et fragilité des cheveux, troubles vaso-moteurs très marqués, surtout sous forme de sueurs abondantes. Tous ces signes sont classiques dans la maladie de Lobs-tein.

L'absence de *troubles auditifs* ne nous étonne pas, BROU-SON ayant insisté sur leur apparition très tardive, fait vérifié chez notre précédente malade.

L'examen méthodique complet nous a permis de constater certains points intéressants.

L'examen du psychisme montre que le niveau mental de cette jeune fille est celui d'un enfant de huit ans et demi.

Cette *débilité intellectuelle* est à rapprocher des troubles mentaux joints à un syndrome de Van der Hoeve sur lesquels insistaient tout récemment MM. ABELY, MAUCLAIRE et MODER à propos d'une observation qu'ils présentaient.

Il existe une néphrite chronique se traduisant par une tension artérielle à 18-10 et la présence d'une légère quantité d'albumine dans les urines.

Le métabolisme basal est augmenté de 25 %.

La calcémie (Dr GUILLAUMIN) est de 0,106.

Les autres examens de sang (Bordet-Wassermann, Hecht, urée, numération globulaire, etc.) n'ont donné aucun renseignement particulier, pas plus que l'examen électrique.

Par contre, l'examen oculaire, fait par le Dr HUDELO, a montré d'importantes anomalies :

Vision O. D. : 3,50 (0° — 7) = 4/10.

Vision O. G. : 3,50 (0° — 5,50) = 5/10.

Pupille : normale.

Cornée : pas de gérontoxon.

Javal : astigmatisme de trois dioptries seulement.

Fond d'œil, D. G. : Excavation des nerfs optiques, très accusée du côté nasal, forte en haut, faible en bas, nulle en dehors.

Epreuve à la cocaïne : dilatation en douze ou treize minutes.

Lampe à fente : tout rigoureusement normal (cornée, cristallin, conjonctive).

Sclérotiques minces.

Ce qui est à retenir chez cette jeune malade, c'est :

- 1) *La minceur des sclérotiques.*
- 2) *L'astigmatisme considérable*, un astigmatisme de sept dioptries, comme on le voit ici à droite, ne se rencontre à peu près jamais. Il faut l'attribuer à

	Normales moyennes	Serum examine	Différence	0	1	2
Hypophyse totale	9	11	2			
Thyroïde	14	12	-2			
Parathyroïde	8	10	2			
Surrénale	7	7	0			
Glande Génitale	12	13	1			

l'extrême minceur de la sclérotique, qui permet l'aplatissement du globe, c'est-à-dire l'astigmatisme.

3) *L'intégrité du cristallin* à la lampe à fente, alors que l'on trouve souvent des opacités cristalliniennes dans les syndromes glandulaires.

4) *L'excavation des nerfs optiques.* Cette excavation analogue à celle du glaucome est ici isolée. C'est le type de

l'excavation par raréfaction du tissu de soutien du nerf optique par « cavernes » (cavernes de Schnabell du glaucome).

5) *L'épreuve à la cocaïne*, sans être aussi démonstrative que chez notre précédente malade, mérite toutefois d'être retenue. Là encore, il y a hypersympathicotonie.

Cette hypersympathicotonie nous a encore été affirmée par l'intensité des réactions à l'épreuve de l'atropine.

Par contre, le réflexe oculo-cardiaque s'est montré sensiblement normal.

Enfin, *l'examen interférométrique* (M. LEROUX) a, lui aussi, donné des résultats intéressants.

- 1) Désintégration normale pour la surrénale (7) ;
- 2) Désintégration inférieure à la normale pour la thyroïde (12 au lieu de 14) ;
- 3) Désintégration supérieure à la normale pour la glande génitale (13 au lieu de 12) ; pour l'hypophyse totale (11 au lieu de 9) ; pour la parathyroïde (10 au lieu de 8).

OBSERVATION IV

Observation publiée par MM. CROUZON, H. BOUR et TURCHINI. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 28 juin 1935, n° 23.

M^{me} Gér..., cinquante-deux ans, présente des troubles psychiques caractéristiques d'une psychose hallucinatoire chronique ; *hallucinations auditives* : la malade entend des voix, les unes la chargent, les autres prennent sa défense. Ce sont des voix d'hommes surtout, de femmes plus rarement ; *hallucinations de l'odorat*, de la *sensibilité générale*. Sur ces hallucinations, la malade a construit un délire bien systématisé. Elle craint pour la vie de ses enfants et croit « qu'on leur en veut, à cause de la conduite de sa fille ». Elle désigne ses persécuteurs, et ses réactions contre eux sont variables : tantôt elle sort de chez elle pour les.

chasser ou pour se porter au secours de son fils ; une fois elle appelle Police-Secours. Cet état dure depuis le 31 décembre 1933 avec une période de rémission d'un mois environ, en juin 1934.

L'examen psychique, par ailleurs, montre des signes manifestes de débilité mentale : le masque est atone, la mimique rieuse, les connaissances didactiques inexistantes, la mémoire peu développée.

En dehors de cet état psychique, nous avons été frappés chez cette malade par un certain degré de *coloration bleue de ses sclérotiques*, et l'examen nous a permis de retrouver la triade symptomatique caractéristique du syndrome de Van der Hoeve : 1° *La fragilité osseuse* : on note dans les antécédents de la malade deux fractures : une fracture de la rotule droite, en 1916 ; une fracture du médus droit, en 1933. Ces fractures sont survenues après des traumatismes relativement minime (chute de sa hauteur). Elles ont été consolidées dans les délais normaux, sans aucune séquelle. D'autres modifications squelettiques ont été constatées ; *grande laxité ligamenteuse* surtout marquée aux membres inférieurs, mais sans entorse dans l'anamnèse.

Le *crâne* de la malade présente ébauchés les caractères du *crâne à rebord* : il est aplati de haut en bas et l'on note une saillie un peu anormale des deux temporaux qui surplombent la face.

Les *radiographies* montrent, en outre, une *transparence* exagérée des os, et les vestiges du trait de fracture du médus droit.

2° *La coloration bleu ardoisé* des sclérotiques, mais dont la teinte est variable d'un jour à l'autre.

Un examen ophtalmologique (D^r CERISE) a été pratiqué ; pupilles : réactions normales ; fond d'œil : normal ; acuité visuelle : 10/10.

L'état psychique n'a pas permis de faire d'autres recherches.

3° Enfin, l'*hyppoacousie* à prédominance droite est manifeste. D'apparition tardive, elle est survenue depuis un an ; elle a été confirmée par l'examen oto-rhino-laryngologique qui a montré de la sclérose du tympan.

Un examen complet de la malade a été pratiqué. *Au point de vue morphologique* : la taille est petite ; le cou particulièrement court, et la malade a un aspect figé. A la radiographie, les deux premières vertèbres cervicales sont tassées et soudées ensemble, légère cyphose dorsale supérieure ; tendance au genu recurvatum ; genu valgum à gauche. Les mains sont petites, les doigts effilés et les ongles normaux. Les dents sont cariées ; beaucoup sont absentes ; peu de modifications du système pileux ; les cheveux sont secs.

L'examen neurologique a montré une exagération des réflexes tendineux, une hyperesthésie cutanée assez marquée, de la douleur à la pression des masses musculaires.

L'examen des différents viscères est négatif ; on note des troubles vaso-moteurs assez importants : sueurs abondantes, bouffées de chaleur.

Le pouls est à 80 ; la tension artérielle : 13-9 au Vaquez. Aucune tare syphilitique.

Les *recherches biologiques* usuelles ont été pratiquées.

Sérologie négative pour la syphilis : Bordet-Wassermann, Hecht, négatifs.

Urée sanguine..... 0,25

Dosage du calcium sanguin (D^r GUILLAUMIN) : 0, 100.

L'interférométrie pratiquée pour le D^r GIRARD a donné les résultats suivants :

Hypophyse totale.....	9
Thyroïde.....	10
Parathyroïde	5
Ovaire	16
Surrénale	10

Ces résultats sont le témoin d'un gros dysfonctionnement ovarien et d'un dysfonctionnement de la thyroïde et des surrénales.

Métabolisme basal + 22 %.

Enfin, dans les *antécédents* de la malade, on note une chorée aiguë à l'âge de dix ans, l'abus habituel du café ; et dans sa *descendance*, deux enfants mort-nés ; pas de fausses couches ; trois enfants dont deux sont encore vivants.

	Normales moyennes	Sérum examiné	Différence	0	1	2
Hypophyse totale	9	9	0	_____		
Thyroïde	14	10	-4	_____		
Parathyroïde	8	5	-3	_____		
Surrénale	7	10	+3	_____		
Glande Génitale	12	16	+4	_____		

Et nous retrouvons là, le dernier caractère du syndrome, la *transmission héréditaire*. On ne peut, d'ailleurs, se baser que sur les dires de la malade ; une fille, morte de tuberculose, aurait eu les sclérotiques bleues ; un fils, actuellement au Maroc, présenterait aussi une coloration bleue des sclérotiques. L'autre fils, que nous avons eu l'occasion de voir avec son enfant, est indemne.

CONCLUSIONS

I. — L'ostéopsathyrose ou syndrome de Lobs-
tein-Van der Hoeve, est une affection caractérisée
essentiellement par la fragilité des os, les sclérotiques
bleues, la surdité et l'hérédité, auxquels s'ajoutent le
crâne à rebord, l'hyperlaxité ligamenteuse et un as-
pect radiographique spécial des os.

II. — Le caractère dominant de l'affection est
l'hérédité. Les enfants sont touchés en ligne directe ;
cette hérédité n'est donc *pas atavique, mais continue*.
D'autre part, elle s'hérite à la façon d'un caractère
mendélien dominant, c'est-à-dire que la moitié seule-
ment des enfants sont atteints, l'autre moitié res-
tant indemne. Donc, dans la descendance de sujets
ostéopsathyrosiques, ne devront être autorisés à se
marier que les individus sains. Ces derniers seuls, ne
transmettront pas la maladie.

III. — Le pronostic vital de l'ostéopsathyrose
est bénin. Néanmoins, c'est une affection grave par

son évolution progressive et son peu de tendance à l'amélioration spontanée.

IV. — La pathogénie de ce syndrome est encore, à l'heure actuelle, fort obscure. Il semble néanmoins qu'il s'agisse d'un trouble de développement portant sur le mésenchyme et lié — comme l'ont montré, à défaut de tests plus sûrs, les examens interférométriques — à un dysfonctionnement endocrinien avec prédominance probable du dysfonctionnement des glandes parathyroïdes. Seules, les recherches ultérieures pourront confirmer ou infirmer ces résultats, que les difficultés d'interprétation de la méthode interférométrique, rendent encore provisoires.

V. — La thérapeutique, du fait de notre incertitude pathogénique, est uniquement symptomatique.

VU : *Le Doyen*
ROUSSY

VU : *Le Président de Thèse,*
GUILLAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ADAIR DIGHTON. — *The ophthalmoscope*, 1912, 188.
- ALBARRAU. — Les fractures spontanées (*Thèse d'agrégation*, Paris).
- AMMON (von). — *Arch. of Ophtalm.*, mai 1928.
- ANSCHUTZ (W.). — Ueber einige seltene Formen der, Knochentrophie und osteomalazie (*Mitt. Grentzg. Med. und Chirg.* Bd. 9. S. 361, 1902).
- ANTONELLI. — La cornée opaque et la sclérotique bleue chez les hérédospécifiques (*Soc. franç. d'oph.*, 1913).
- APERT. — Dysplasie périostale (*Traité méd. therap.*, Gilbert et Thoinot).
- APERT et CAMBESSÉDÉS. — Fragilité familiale et sclérotiques bleues (*Presse médicale*, 16 mars 1910, p. 176).
- APERT, BACH et ODINET. — Présentation d'une famille atteinte d'ostéopsathyrosis avec sclérotiques bleues (*Bul. Soc. de Péd., de Paris*, 17 janv., 1928).
- APERT. — Les hommes de verre (*Presse médicale*, 27 juin 1928, p. 805).
- ARGLIRIADE et BOLDIN. — Fractures in idiopathic fragility (osteopsathyrosis) (*Rev. san. mil.*, Bucuresti, 29 : 76-79, février-mars 1930).
- ARLABROSSE. — Un cas de fragilité osseuse avec crâne à rebord et sclérotiques bleues (*Journ. Radio et Elestr.*, t. XV, 1931, p. 92).

- ANTINEAU. — (Annales d'oculistique, mai 1923, p. 337. *Soc. d'oph.*, Paris, 21 avril 1923).
- BABONNEIX, DUCROQUET et M^{lle} WILIN. — Maladie de Lobstein (*Revue franç. de Pédiatrie*, n° 4, 1932. *Soc. de Pédiatrie de Paris*, 12 juillet 1932).
- BAMBERG und HUDSCHINSKY. — Uber angeborene Knochenbrüchigkeit (*Jb. Kinderheilk.*, Bd. 78, S. 214, 1913, 2. Teil).
- BARNEY HEIN. — Ostéogenèse imparfaite avec fractures multiples à la naissance. Recherches concernant particulièrement l'hérédité et les sclérotiques bleues (*The journal of bone and joint surgery*, vol. X, n° 2, avril 1928).
- BELL. — New pedigrees of hereditary disease, blue sclerotics and fragility of bone (*An. Eugenics*, avril 1929, p. 41-48).
- BERNARD (Léon). — L'ostéopsathyrose (*Traité de méd. et thérap.* Gilbert et Thoinot).
- BERNAUD. — Blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit (*Verein Westf. Augenärzte*, Kl. M. f. s. 1925, I. S. 505).
- BIGLER. — Ueber das gleichzeitige Vorkommen von osteopsathyrosis und blauen skleren bei Otosklerose (*Z. Hals usw. Heilk.* 1923, S. 33).
- BLATT. — Un cas de sclérotiques bleues, fragilité osseuse et carcinome épibulbaire à caractère baso-cellulaire (*Von Graefes Arch. für Oph.*, t. CXI, p. 54, mars 1923).
- BLEMCKE. — Ueber das gemeinsame Vorkommen von Knochenbrüchigkeit mit blauen Skleren und Schwerhörigkeit (*Z. orthop. Chir.* Bd. 458, 406, 1924).
- BOLTEN (C. G.). — Der Ursprung der fragilitas ossium. (*Ned. Tyschr v. gen.* 1923, II, S. 2015).
- BONNAIRE et DURANTE. — Mort-né micromèle atteint de dysplasie périostale (*Bul. soc. Anat.*, nov. 1912).
- BOQUET (R.). — Contribution à l'étude du syndrome de Spurway-Van der Høve. *Thèse de Paris*, 1932.
- BOREL. — L'œil bleu. Étude histologique de la sclérotique bleue. héréditaire ou non, mono-symptomatique ou accompagnée de dystrophie osseuse et de surdité. S. F. O., 1935, p. 421.
- BOREL. — Le syndrome de Van der Høve. *Oeil bleu et surdité*. S. F. O. 1926, p. 149.

- BOURG. — La dysplasie périostale et l'ostéopsathyrose (*Le scalpel*, LXXXIII, n° 39, 27 sept. 1930).
- BRENER. — Sur le traitement de l'ostéopsathyrose avec sclérotiques bleues (*Deutsche medizinische Wochenschrift*. Leipzig, n° 41, 10 oct. 1930).
- BROCA. — Ostéopsathyrosis (*Chir. Inf.*, 1914).
- BROCA et HERBINET. — De l'ostéopsathyrosis ou fragilité osseuse dite essentielle (*Soc. de Chir.*, 1905, p. 770).
- BRONSON. — Sur la fragilité osseuse et son association avec les sclérotiques bleues et l'otosclérose (*Edinburgh med. Journ.*, avril 1917).
- BROUSAR. — On fragilitas ossium and its association with blue sclerotics and otosclerosis (*Edinb. med. Journ.* avril 1917).
- BROWNING. — Alexander : Fragilitas ossium associated with blue sclerotics in four generations. (*Brit. med. Journ.* Ne 3.200, S. 677, 1922).
- BUCHANAN. — Case of congenital maldevelopment of the cornea and sclerotic (*Tr. opht. soc.*, 23 : 267, 1903).
- BURNS (C. W.). — (*Canad. med. Ass. Journ.* 1924, vol. XI, p. 522).
- BURROWS. — Sur les sclérotiques bleues et la fragilité des os (*Brit. Med. Journ.* vol. I, p. 7, 1911).
- BUSCH. — Le tableau morbide de l'ostéopsathyrose (*Bruns Beiträge zur klin. Chir.*, CL, fasc. 3, 27 sept. 1930, p. 496).
- COCKAYNE. — Hereditary blue sclerotics and brittle bones (*Ophthalmoscope* 12 : 271, 1914).
- COMBY. — Fragilité osseuse chez les enfants (*Arch. méd. Enf.*, janv. 1919, p. 30).
- CONLON. — Five generations of blue sclerotics and associated osteopsathyrosis (*Boston med. und surgery jour.*, July 3, 1913).
- CORNAZ. — Anomalités congénitales des yeux et annexes. *Thèse de Berne*, 1848.
- CORTES (de). — Zur Lobsteinschen osteopsathyrosis (*Z. orthop. Chirg.* Bd. 29, S. 402, 1911).
- CRONENTAL. — Sur l'ostéopsathyrosis héréditaire (*Deutsche Arch. für Klinische Medizin*, 22 nov. 1932).
- CUTHERTSON. — (*Biochem. Journ.*, 1929, XXIII, 1328-1930, XXIV, 1244).
- CZERNY. — *Deutsche med. Wochens.*, 1919, XIV, p. 259.

- DAVIS. — Otosclerosis fragilis generalisita (*Arch. sing.*, 5 : 449, nov. 1922).
- DAWENPORT (W.). — Maladie d'Apert. (*Thèse de Paris*, 1931).
- DE ANDRADE MAIA. — Contribution à l'étude de l'ostéopsathyrose, *Thèse de Paris*, 1920.
- DUGAN et NAVARET. — Famille à sclérotiques bleues (*The Brit. Med. Journ. of ophthalm.*, sept. 1927).
- DURANTE. — Achondroplasie et dysplasie périostale (*Acad. méd.*, juin 1905).
- EDDOWES. — Dark sclerotics and fragilit ossium (*The Brit. med. Journ.*, 28 July 1900, p. 222).
- EKMANN. — Descriptio et casus aliquot osteomalaciae sistens. Dissertatio medica upsalae 1788 (*ref. by Gürllt*).
- ELEWANT. — Le syndrome des sclérotiques bleues (*Soc. belge d'ophthal.*, 30 nov. 1924).
- EL KORTOBI. — Sur un cas d'ostropsathyrose. *Thèse de Paris*, 1922.
- EWALD. — Osteopsathyrosis idiopathica (*Z. orthop. Chir.*, Bd. 33, S. 634, 1925).
- FAUTON. — Considerazioni cliniche sopra un caso di osteopso-tiroso idiopathica (*Pediatria prat.*, 5 : 331, déc. 1928).
- FIESSINGER Noël. — La pleuro-pericardite tuberculeuse en évolution chez une ostéopsothyrosique (*Jour. des Prat.*, 28 fév. 1931).
- FISHER GALATI. — Due casi di sclerotica azzurea (*Riv. Ital. d'ophthalm.* 1913, nov.-déc.).
- FONSECA. — Fonctions parathyroïdiennes et syndrome des sclérotiques bleues. (*Revista d'O. N. O. Y. de cirugia neural.*, t. V, juill. 1930, p. 281).
- FRANKE. — Sclérotiques bleues, leurs rapports avec la fragilité des os et l'otosclérose (*Kl. M. für Augenh.*, 1921, t. LXVI, p. 505).
- FREITAG. — Sur la sclérotique bleue et la fragilité des os (*Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1921, 66, p. 507).
- FRIEDMANN et COLE. — Idiopathie osteopsothyrosis. Fragilitas ossium with report of case (*Arch. Pediat.* 44 : 766-774, déc. 1927).
- FROELICH. — Fragilité congénitale des os avec sclérotiques bleues. *Soc. méd. Nancy*, 12 juill. 1933).
- GIBSON. — Ostéogenesis imperfecta affectant deux générations (*Edinburgh med. journ.*, t. XXV, n° 6, juin 1923).

- GILLE. — Les hommes de verre (*Rev. prat. Biol. appliquée*, n° 6, juin 1933, p. 168).
- GIORGI. — Osteopsotirosi et gladiole endocrine (*chir. pediatra*. Jj. III, H. L. S. 117-135, 1921).
- GLEICH. — Osteogenesis imperfecta tarda (*fragilitas ossium*). Relation de 4 cas observés dans la même famille (*New York state Jour. of med.*, n° 4, 15 juill. 1930).
- GESTER. — Sur le traitement de la fragilité osseuse par les préparations de thymus (*nederl. Tijdsch. v. Geneesk.*, an LXXII, vol. I, n° 17, 27 avr. 1929).
- GOTTSTEIN. — Osteopsathyrose familiale avec sclérotiques bleues et surdité (*Zentralblatt für Chirurgie*, n° 17, 24 av. 1932).
- GUTZEIT. Ueber blaue Sklera und Knochenbüchigkeit (*Klin. Mitt. Augenheilk.*, Bd. 68, 1922).
- HALL. — Fragilitas ossium associated with blue sclerotics. (*Brit. med. Jour.* n° 3220, S. 448, 1922.)
- HALPHEN et MASPETIOL. — Un cas de syndrome de Van der Hoeve (*Soc. de Laryng. Hôp. Paris*, 3 juil. 1933. *Annales d'O. R. L.*, n° 11, 1933).
- HARMAN. — Un pedigree de cinq générations de sclérotiques bleues (*The ophtalmoscope*, avr. 1910).
- HASS. — Zur Kenntnis der Osteopsothyrosis idiopathica (*M. Kl.*, 1919, Nr 44, S. 1112).
- HEUZSCHEL. — *Zeit. Ophtal.*, 831, 1, 52 ; quoted by Bell.
- HERMANN. — Sclérotiques bleues et fragilité des os chez un enfant de deux ans (*Ann. of Cis of child*, mars 1915).
- HESS (A. F.). — Rickets, osteomalacia and Tetanos (*Philadelphia and London*, 1929).
- HESSBERG. — 2 Fälle von blauer Sklera und Knochenbrüchigkeit. *Klin. Demonstration* (Essen).
- HUGUES, CAZEJUST, VIALLEFONT et RATIÉ. — Un cas de syndrome de Van der Hoeve (VI^e congrès d'O. N. O., Montpellier, mai 1922).
- HUNTER. — Un cas d'ostéogénèse imparfaite (*The Lancet*, vol. CCXII, n° 5392, 1^{er} janv. 1927).
- IRGLIS. — Osteogenesis imperfecta infantilis (*The Jour. of the American Med. Assoc.* (Chicago) vol. XCV, n° 17, 25 oct. 1930).

- JOLY. — La maladie de Lobstein ou ostéopsathyrose (*Avenir médical*, n° 4, avril 1934).
- KENESI. — Maladie de Lobstein. *Thèse de Paris*, 1930.
- KEY. — Fragilité osseuse et sclérotiques bleues. Hypoplasie du mésenchyme (*Arch. of Surgery*, t. XIII, n° 4, 1926, p. 533-567).
- KRANS. — Osteogénèse imparfaite et système endocrinien (*Virchows Archiv für pathol. Anatomie*, CCLXXIV, fasc. 1, nov. 1929).
- KREITZEISEN. — Osteogenesis imperfecta (*Virchow Archiv für pathol. Anatomie*, CCXLVII, fasc. 3, 1924).
- LAEDERICH, MAMON et BEAUCHESNE. — Syndrome de Van der Hoeve : fragilité osseuse, sclérotiques bleues et surdité (*Bul. soc. méd. Hôp. Paris*, juin 1932).
- LAIGNIER. — Les sclérotiques bleues dans la maladie de Van der Hoeve. *Thèse de Paris*, 1930.
- LARAT, VOISIN et TIXIER. — Notes sur les altérations de la contractilité musculaire (électro-diagnostic) au cours de l'ostéopsathyrose (*Soc. Biol.* 1909, p. 728).
- LAUZE. — Sur un cas d'homme de verre (*Echo médical des Cévennes*, mai 1931).
- LEICHER. — Blutsalkveränderungen bei Otosklerose und ihre Beziehungen zu Störungen der inneren Sekretion (*Zeitschr. f. Halskr.*, 1922).
- LEONE, BLOISE. — Sobre un caso de osteopsothyrosis congenito (*Arch. Latino. Ann. de Pediat.*, 20 : 812, déc. 1926).
- LESNÉ, HUTINEL (J.) et DREYFUS-SÉE (M^{lle}). — Maladie de Lobstein chez un nourrisson (*Bul. Soc. de Pédiatrie*, 9 juil. 1929, p. 377).
- LESNÉ et LANGLE. — Osteopsotyphrosis (*Archiv. méd. Enf.*, XXII, n° 11, nov. 1920, p. 662).
- LEVENT. — Syndrome de Lobstein. Syndrome de Van der Hoeve (*Gaz. des Hôp.*, 21 déc. 1932, p. 1901).
- LIEVRE. — Ostéose parathyroïdienne. *Thèse de Paris*, 1931.
- LOBSTEIN. — Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1929-33.
- LOLLI. — S. un caso di osteopsotirosi congenita (*Pediatria prat.*, 5 : 293-300, nov. 1928).
- LOOSER. — Zur Kenntniss der osteogenesis imperfecta congenita et tarda (*Mitt. a. d. Grenz. d. Med. u. Chir.*, 15, 181, 1906).

- LOUBAT et GRENET. — Un cas de fragilité congénitale des os (*Pédiatrie*, mai 1934).
- MALLARDI. — Un caso di osteopsotiroso (*Pediatria*, Bd., XXX, N° 2. S. 75-80, 1922).
- MARFAN. — Le rachitisme congénital (*Semaine médicale*, 10 oct. 1906).
- MENCKHOFF. — Contribution à l'étude de l'osteogenesis imperfecta tarda (*ostéopsathyrose idiopathique*) (*Zeitschrift für Orthopedische Chirurgie*, IV, fasc. 3-4, p. 689, nov. 1928).
- MIRAGLIA. — Contributo alla conoscenza dell' osteopsotirasi idiopatica (*Pediatra* 34 : 1228-1242, 15 nov. 1926).
- MIKULOWSKI. — L'ostéopsothyrose chez un nourrisson syphilitique (*Polska Gazeta Lekarska*, n° 46, 12 nov. 1933).
- MONDOR et SICARD. — Un cas d'ostéopsathyrose : maladie de Lobstein (*Presse méd.*, n° 92, 18 nov. 1933).
- MORAX. — Syndrome des sclérotiques bleues (*S. O. P.*, 26 mai 1923 p. 188).
- NILUS. — Sur trois observations de sclérotiques bleues avec troubles endocriniens (*Rev. franç. d'endocri.* fév. 1934, p. 33).
- NOBÉCOURT. — Fragilité osseuse et fractures dites spontanées (*Jour. des Prat.*, XL, n° 16, 17 avr. 1926).
- NOVOA. — Le syndrome des sclérotiques bleues, *Thèse de Montpellier*, 1933.
- PASTEUR, VALLERY-RADOT, STEHELIN et MAWAS. — Un cas d'ostéopsathyrose (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 29 juin 1928, p. 1127).
- PETERS. — Blaue Slera und Konchenbrüchigkeit (*Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1913, 4. S. 794).
- PORAK et DURANTE. — Les dystrophies osseuses congénitales (*Ann. Soc. Obst. de France*, 1905).
- PRUSSAK et MESZ. — Deux cas d'ostéopsathyrose idiopathique (*Soc. de Neur. de Varsovie*, juin 1929, in R. N. 1930, II, p. 604).
- RATNER. — Tumor des Mittelhirns (*Kl. Woch.*, 25 mars 1925, p. 599).
- REICHE. — Contribution à l'étude de l'ostéosclérose généralisée tardive (*Münchener med. Wochenschrift*, an LXXVI, n° 26, 28 juin 1929).
- RÉMY. — Sclérotiques bleues, leurs relations avec les fractures multiples (*med. Philadelphie*, 1916).

- RIBADEAU-DUMAS. — *Soc. de Pédiatrie*, 16 juin 1925.
- ROWLAND. — Christian's syndrome (*Arch. of. international med.*, t. XLII, n° 5, p. 611-674, nov. 1928).
- RUGGERI. — *La Pediatria*, oct. 1920.
- SANCHEZ et CASTRO, DEVANS. — Osteopsotirosis (*Archiv. argent. de Pediatria*, I : 487-488, oct. 1930).
- SCHMIDT. — Familiares Auftreten blauer Sklera und haufiger Knochenbrüche, *Hospitaltidende* (Jg. 69, Nr 52, 1926).
- SCHULTZE. — Beitrag zur idiopatischen Osteopsothyrose (*Arch. klin. Chir.*, Bd. 47, S. 327, 1894).
- SCHWARZ. — Sur l'ostéopsathyrose idiopathique (*Medizinische Klinik.*, an XXI, n° 49, p. 1846, 4 déc. 1925).
- SICARD, HAGUENAU et DREYFUS (Gilbert). — Un nouveau cas de maladie de Lobstein (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 8 fév. 1929, p. 230).
- SICARD, PARAF et BIZE. — Dystrophie oto-sclérotico-parotique (*Soc. de neurologie*, 29 mars 1928, I, p. 590).
- SINGER. — Ein Beitrag zur Frage der Kombination abnormer Knochenbrüchigkeit un blauer Skleren (*Z. Klin. Med.*, Bd. 97, S. 43, 1923).
- SPIROWY. — Hereditary Tendency to Fractures (*Brit. med. Jour.* 2 : 285, 1896).
- STEPHENSON. — Un aspect particulier des yeux atteignant vingt et un membres d'une même famille au cours de quatre générations (*The ophthalmoscope*, 1910, p. 330).
- STEVENSON et CUTHERTSON. — Sclérotiques bleues et lésions associées étudiées dans quatre familles (*The Lancet* Londres, vol. CCXXI, n° 5641, 10 oct. 1931).
- STOBIE. — The association of blue sclerotics with brittle bones and progressive denfaess (*Quart. y med.* 17 : 274 (April) 1924).
- TAPFER (Renée). — Contribution à l'étude du syndrome de Van der Hoeve. *Thèse de Paris*, 1927.
- TERRIEN et GENSIN. — Affections de l'œil en médecine générale (1924, p. 396).
- TERRIEN, SAINTON et VEIL. — Deux cas de syndrome de Van der Hoeve (V. O. P., 19 fév. 1927, *Arch. d'ophtalm.*, 1927, p. 293).
- TERRIN. — *Arch. ophtal.*, Bd. 39, 1929.
- TIXIER. — *Arch. méd. Enf.*, 1910, III, p. 269.

- VALLERY-RADOT et ARIS. — *Bull. Soc. Pédiatrie*, XXII, 1924, p. 291.
- VAN DER HOEVE. — *Nederl. opht. Ges. in Utrecht*, Dez., 1916 (*Ref. Klin. Mbt Augenh.*, 1917, p. 301).
- VAN DER HOEVE and de KLEIJN. — Sclérotiques bleues, fragilité osseuse et surdité. 50^e réunion de la soc. Holl d'opht., Utrecht, 10 déc. 1916. *Nederl. Tidschr. voor Geneeskun Maart*, 1917, n^o 13, von Graef, *Arch. für Ophth.*, t. XCV, janv. 1918, p. 81.
- VAN DER VEER and DICKINSON. — Fragilitas ossium (*Ann. Surg.*, 74 : 629 (nov.) 1921).
- VAN PEE. — Un cas d'ostéopsathyrose (*Liège médical*, n^o 10, 6 mars 1932).
- VIALLEFONT. — Syndrome des sclérotiques bleues (*Ann. d'oculistique*, avril 1933).
- VOGELSANG. — Les hémorragies du segment antérieur dans les sclérotiques bleues (*Kl. für Augenh.*, t. LXXXI, 1928, II, p. 684).
- WEBER. — L'otosclérose dans ses rapports avec l'ostéodystrophie fibreuse et l'ostéogenes imperfecta (*Zeitschrift für Haut, Nasen und Ohrenheilkunde*, XXVI, fasc. 1, 6 mai 1930).
- WIECHMANN et PAAL. — Contribution à l'étude des sclérotiques bleues (*Münchener med. Woch.*, an LXXII, n^o 6, 16 fév. 1925).
- WRIGHT. — Un cas d'osteogenesis imperfecta (*The Brit. med Jour.*, 22 nov. 1930, n^o 3646).
- ZURBELLES. — Osteogenesis imperfecta chez la mère et l'enfant (*Sem. méd.*, juin 1914).

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE, SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 7-10-1935

